

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 12

LA VACCINOTHÉRAPIE

DANS LES AFFECTIONS
PULMONAIRES CHRONIQUES

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 14 Décembre 1921

PAR

Charles POUX

Né à Alais (Gard), le 26 Mars 1896

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs

de la Thèse

LISBONNE, professeur, *Président*.

VEDEL, professeur.

EUZIERE, agrégé.

MARGAROT, agrégé

} *Assesseurs.*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1921

LA VACCINOTHERAPIE

DANS LES AFFECTIONS

PULMONAIRES CHRONIQUES

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 12

LA VACCINOTHÉRAPIE

DANS LES AFFECTIONS
PULMONAIRES CHRONIQUES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 14 Décembre 1921

PAR

Charles POUX

Né à Alais (Gard), le 26 Mars 1896

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs

de la Thèse

LISBONNE, professeur, *Président*.
VEDEL, professeur.
EUZIERE, agrégé.
MARGAROT, agrégé

} *Assesseurs.*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1921



PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	GRYNFELTT
Physique médicale	HEDON.
Chimie biologique et médicale.....	N...
Botanique et histoire naturelle médicales.....	DERRIEN, <i>doyen</i>
Anatomie pathologique	GRANEL.
Microbiologie	MASSABUAU.
Pathologie et thérapeutique générales.....	LISBONNE
Pathologie interne	BOSC.
Thérapeutique et matière médicale.....	N...
Hygiène	VIRES.
Médecine légale et toxicologie.....	BERTIN-SANS (H.)
Clinique médicale	N...
Clinique chirurgicale	DUCAMP.
Clinique obstétricale	VEDEL.
Clinique des maladies mentales et nerveuses...	TEDENAT.
Clinique ophtalmologique	FORGUE, <i>agregé</i>
Clinique des maladies des enfants.....	VALLOIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie...	MAIRET.
Clinique gynécologique	TRUC.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N...
Clinique des maladies des voies urinaires.....	ESTOR.
	DE ROUVILLE.
	MOURET.
	JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires: MM. E. BERTIN-SANS, RODET et IMBERT

Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	CRYNFELTT.
Clinique propédeutique de chirurgie.....	MM. RICHE.
Clinique propédeutique de médecine.....	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards.....	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	MARGAROT
Médecine opératoire	SOUBEYRAN
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	DELMAS (P.)
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES
Stomatologie	D ^r WATON.
Histologie	D ^r GRANEL F.

Agrégés en exercice

Médecine ...	MM. LEENHARDT.	Chirurgie.....	MM. RICHE.
	GAUSSEL.		ETIENNE.
	EUZIERE.		LAFEYRE.
	RIMBAUD.		DELMAS (P.)
Anatomie.....	MARGAROT.	Accouchements..	GALAVIELLE.
	DELMAS (J.)		CABANNES
Chimie.....	MESTREZAT	Histoire natur.	CABANNES
			PECH.
		Physique.....	

Examineurs de la thèse:

MM. LISBONNE, prof., <i>président</i> .	MM. EUZIERE, <i>agréé</i> .
VEDEL, professeur.	MARGAROT, <i>agréé</i> .

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE VÉNÉRÉ

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MON EXCELLENT AMI ROGER GUÉRIN

POUX.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LISBONNE

A MON JURY DE THÈSE

A TOUS MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

POUX

LA VACCINOTHÉRAPIE

DANS LES AFFECTIONS

PULMONAIRES CHRONIQUES

Le vrai traitement d'une affection quelconque ne peut être qu'un traitement pathogénique, un traitement qui s'adresse directement à l'agent causal, négligeant les symptômes qui ne traduisent généralement que les réactions de l'organisme luttant et se défendant contre son agresseur.

Ce traitement pathogénique qui, de tout temps, fut en grand honneur dans notre école de Montpellier, le fut beaucoup moins dans d'autres écoles, et suivant les époques mêmes eut des défenseurs plus ou moins nombreux.

Actuellement, les tendances contemporaines tendent de plus en plus à négliger l'effet pour s'adresser directement à la cause; au siècle dernier encore ne voyait-on pas couramment le praticien administrer les antipyrétiques les plus variés au cours des différentes pyrexies; aujourd'hui nous négligeons le symptôme fièvre, nous savons très bien l'inanité d'une pareille méthode au cours d'une pneumonie ou d'une infection puerpérale, et nous cherchons à nous attaquer directement à l'agent pathogène cause de tout le mal.

Et c'est ici qu'apparaît toute notre ignorance : dans nombre de maladies nous connaissons l'agent morbide et nous ignorons le poison qui, dans l'intimité de nos tissus mêmes, ira le détruire ; plus souvent nous ne connaissons pas la cause du mal et le hasard seul nous a un jour mis entre les mains la drogue qui, d'une façon spécifique, pourra l'atteindre efficacement.

Un traitement spécifique pour chaque maladie, voilà l'idéal vers lequel on doit tendre.

Cependant la biologie nous apprenait que, dans l'intimité de notre organisme, nos humeurs fabriquaient ce poison dont nous parlions tout à l'heure, capable d'atteindre et de rendre totalement inoffensifs, les germes pathogènes les plus virulents, ou plutôt de conférer au sérum sanguin la propriété de préparer ces germes à la phagocytose. Elle suivait bientôt *in vitro* l'action de ces substances ou plutôt de ces propriétés conférées au plasma, et les baptisait de noms destinés à leur donner une réalité : agglutinines qui agglutinent les germes, lysines qui les dissolvent, aggressines qui les rendent vulnérables, précipitines qui les précipitent. Et puis on notait la spécificité de ces propriétés, spécificité étroite et bien orientée contre chaque micro-organisme pathogène, notre organisme fabrique un poison spécifique et la preuve en était donnée par l'étude du sérum de convalescent ; le sérum d'un ancien typhoïsant se montre *in vitro* nocif pour une culture de bacilles d'Eberth, c'est la fameuse réaction de Vidal.

Il semble donc que ce sérum, injecté à un malade, doit présenter des vertus curatives, soit antibactériennes, soit antitoxiques, soit les deux en même temps et, de fait, il en est ainsi dans bien des cas, c'est l'origine de la sérothérapie. On emploie le sérum d'animaux immunisés et

cette immunisation leur est conférée par l'injection répétée d'un antigène: corps microbiens (sérum antimicrobien), ou toxines (sérum antitoxique), ou les deux à la fois (sérum antitoxiques et antimicrobiens).

Dans le sang de ces animaux vont apparaître des anticorps spécifiques des antigènes injectés. Il était rationnel de penser qu'il en serait de même chez l'homme. Vacciner un sujet c'est lui inoculer les germes peu virulents d'une maladie donnée et lui conférer l'immunité vis-à-vis de ces germes.

Et, au fur et à mesure des progrès réalisés par la bactériologie, on prépare de nouveaux vaccins préventifs ou curatifs ou mixtes. On cultive des germes. On cherche pour chacun le milieu le plus favorable, sur lequel il se développera le plus vite et le plus facilement. On les sélectionne, on les dose, on atténue leur virulence et on les injecte.

Nous citerons les vaccins antityphoïdiques dont la valeur préventive est actuellement indiscutable; quant à leur valeur curative, elle demeure plus douteuse. Cependant, ils auraient donné des résultats probants entre les mains de Variot, Grenet, Dumont, Rathery (1) et Michel.

La vaccination antistreptococcique donnerait de bons résultats dans l'érysipèle (Mauté). Par contre, son action serait nulle dans les infections puerpérales et cependant nous-même avons noté une certaine amélioration, notamment du symptôme fièvre, dans un cas de fièvre puerpérale que nous traitâmes au début avec un auto-vaccin.

Wright a préparé un vaccin antistreptococcique et antistaphylococcique qui fut essayé dans le traitement des plaies de guerre (2).

(1) Rathery et Ambard. *Les paratyphoïdes*. 1 vol., 1907.

(2) Levaditi. Vaccination antistreptococcique des plaies de guerre par le lipovaccin et le vaccin éthéro-sensibilisé.

Weinberg et Séguin ont également préparé des vaccins polyvalents, à germes anaérobies dont M. Paul Delbet aurait constaté l'efficacité (1).

Les vaccins antistaphylococciques (2) ont donné de bons résultats, dans l'ostéomyélite, les folliculites, les adénites suppurées, la furonculose. Le vaccin anticolibacillaire réussirait dans les pyélonéphrites, les cystites; ses effets seraient inconstants.

Citons encore la vaccination antigonococcique, le vaccin de Nicolle, celui de Poullenc (Dmégon), l'entérovaccin de Lumière et Chevrotier; la vaccination antipyocyanique, antimélitococcique.

La vaccination anticholérique et la vaccination antipesteuse sont seulement préventives. On peut dire que la vaccinothérapie a été essayée dans tous les domaines et de cet énoncé succinct il se dégage qu'elle est actuellement un nouveau procédé de thérapeutique universellement adopté; pour certains vaccins, les résultats sont d'une telle constance qu'ils semblent avoir atteint leur dernier degré de perfection; pour d'autres, la mise au point est encore loin d'être faite et leur emploi ne s'impose pas encore.

Cependant on faisait des recherches dans le domaine des affections des voies respiratoires et, dès 1897, Denys (3) utilisa la vaccination pour traiter certains cas chroniques de bronchite et de pneumonie; ses recherches sur l'immunité antistreptococcique lui ayant appris que l'injection de streptocoques tués amenait la formation de substances, rendant ces microbes mieux phagocytables.

(1) Delbet. Quelques observations de plaies de guerre traitées par l'auto-vaccin iodé. P. 111, 30-1-19.

(2) Mauté. Nouvelle vaccination antistaphylococcique. *Soc. de biologie*, 4-7-1914.

(3) Denys et Vandeveld. *Soc. de biologie*, 1897.

Au cours de l'épidémie de grippe de 1918, la vaccinothérapie a été assez largement utilisée dans le traitement de la pneumonie. D'après les publications parues sur cette question, le traitement aurait exercé une influence assez favorable sur la marche de la maladie. Les uns (1) ont employé du vaccin constitué de pneumocoques et de streptocoques tués, d'autres (2) un vaccin contenant outre les microbes précités, des bacilles de Pfeiffer et le micrococcus catharralis.

Il est à remarquer que les effets obtenus peuvent aussi provenir en partie, surtout quand le vaccin a été administré par voie intraveineuse, de l'influence que peuvent exercer sur les maladies infectieuses ou autres (par exemple l'asthme), les injections de peptone (3) ou de protéines diverses (4).

L'inoculation d'émulsions se pratique aussi avec avantage dans l'asthme bronchique (Bruynoghe) (5).

La coqueluche, maladie d'une durée parfois très longue, contre laquelle ont été dirigées de trop nombreuses médications, dont le nombre même est une preuve de l'inefficacité, a tenté, elle aussi, les partisans de la vaccinothérapie Bücher et Menschikoff (6) ont cultivé le bacille de la coqueluche découvert par Bardet et Gengou et ils ont fait un vaccin pour lequel ils n'auraient enregistré que des insuccès. Nicolle et Blaizot ont préconisé eux

(1) Chevreul, Ranque, Senez et Gruart. *C. r. Soc. biol.*, 1919.

(2) Win. *he Lancet*, 1918; Eagleton et Buther. *The Lancet*, 1919.

(3) Nolf. *Presse médicale*, 1919.

(4) Clyde Brooks et Stanton. *The New-York Medical Journal*, 1919; Robertz et Cary. *Journal of the American medical Association*, 1919.

(5) Carnall Jones. Vaccin treatment in bronchial asthma. *Brit. Med. Journ.*, 9 oct. 1909.

(6) Bücher et Menschikoff. *Centralbl. f. Bakt.*, vol. 612.

aussi un vaccin de la coqueluche; leurs résultats ne furent pas, semble-t-il, plus brillants.

En somme sur ce sujet, la bibliographie n'est pas très étendue et M. Jean Minet, professeur de thérapeutique à l'Ecole de médecine de Lille, qui s'est particulièrement occupé de la vaccinothérapie dans les affections pulmonaires, nous dit: « Les travaux véritablement relatifs à la vaccinothérapie des affections pulmonaires, ne sont point nombreux. Ceux qui méritent d'être retenus sont les suivants: Allen a amélioré des bronchites aiguës à l'aide d'un autovaccin polyvalent, préparé par culture des germes des crachats; Blocke s'est servi d'un vaccin analogue; Bezançon et Legroux, Joltrain et Bauffle, dans la grippe, et en particulier dans la grippe avec complications pulmonaires, ont obtenu quelques résultats encourageants. Bruschetti s'est servi d'un vaccin antituberculeux et de vaccins dirigés contre les infections secondaires de la tuberculose pulmonaire. Rousseau, Lejars ont amélioré quelques asthmatiques à l'aide du vaccin G, de l'Institut Pasteur; Vallée a injecté au malade ses propres crachats rendus homogènes et stériles par le chloroforme. Danusz a employé des « entéro-antigènes » qui leur ont donné des résultats satisfaisants. Arloing, Brocca et Langeron, ont eu un succès, avec un autovaccin, dans un cas de suppuration pulmonaire à germes multiples » ¹.

Mais, dans ce travail, nous nous bornerons à étudier la vaccinothérapie dans le traitement des affections pulmonaires chroniques banales: bronchite chronique, bronchite chronique compliquée d'emphysème, puis d'asthme, et l'asthme que l'on qualifie d'essentiel; nous laisserons de côté la dilatation bronchique, la tuberculose et la gan-

(1) La vaccinothérapie des affections pulmonaires; par J. Minet. *P. M. du Nord*, 3-7-1921.

grène pulmonaire pour lesquelles on a tenté aussi une vaccinothérapie rendue très difficile par l'existence de germes spécifiques très résistants : bacilles de Koch et germes anaérobies, cependant on a préconisé le traitement des tuberculoses surtout ouvertes, par des stock-vaccins (propidon ou bouillon de Delbet, et vaccin de Cépède, contenant uniquement des germes banaux), dirigés contre les germes d'infection secondaire, lesquels rendent singulièrement difficile la lutte contre le bacille de Koch.

Et tout d'abord, disons qu'il existe trois modes différents de préparation des vaccins.

1° Les premiers sont des stock-vaccins, c'est-à-dire des émulsions de corps bactériens provenant de souches quelconques, poussant sur les milieux de laboratoire et repiquées de temps à autre. On associe deux ou trois races dans des proportions quelconques.

Ces vaccins se trouvent aisément dans le commerce.

2° Les seconds sont ce que l'on a appelé des « vaccins adaptés » (adaptés à chaque cas particulier). Nous empruntons la technique de la préparation à un article de M. le professeur Jean Minet, paru dans l'*Echo Médical du Nord* du 9 juillet 1921.

« L'expectoration du malade est soumise à l'examen bactériologique trois jours consécutifs. Après désinfection de la bouche et du pharynx à l'aide d'un gargarisme à l'eau salée physiologique, les crachats sont recueillis dans des boîtes de Pétri stérilisées. L'examen bactériologique est fait sans retard, selon les méthodes classiques (Ziehl-bleu phéniqué, d'une part; Gram-fuchsine, d'autre part); il faut étaler les crachats en couches minces et régulières.

1° On note avec soin, outre la présence éventuelle de

bacilles de Koch, tous les germes rencontrés. C'est l'épreuve de la détermination des espèces, qui sert de base à la numération proprement dite (par exemple, on notera: présence de staphylocoques, de streptocoques et de tétragènes).

2° On compte à l'aide d'un oculaire quadrillé, dans dix champs du microscope au minimum, le nombre de chacun des germes des différentes espèces existantes, et l'on en fait la moyenne.

Par exemple: staphylocoques, 70 ; streptocoques, 20 ; tétragènes, 10.

En examinant plusieurs préparations deux ou trois jours consécutifs, on obtient une numération définitive des germes, chacun d'eux possédant un coefficient de fréquence qui sert de point de départ à l'établissement de la formule du vaccin correspondant. Dans l'exemple précédent le vaccin aura pour formule:

Staphylocoques. 7	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Soit, si l'on s'en tient à} \\ \text{une richesse en ger-} \\ \text{mes de 500 millions} \\ \text{par centimètre cube} \\ \text{de vaccin.} \end{array} \right\}$	350 millions.
Streptocoques. 2		100 millions.
Tétragènes. 1		50 millions.

Nous préparons, d'autre part, à l'avance, des ampoules de vaccin concentré au taux d'un milliard par cmc. Chaque ampoule contient une seule variété microbienne; elle est préparée à l'aide de souches de provenances diverses.

Pour préparer 10 cmc du vaccin correspondant au cas cité plus haut, il suffit de mélanger: émulsion mère de staphylocoques: 7 cmc; émulsion mère de streptocoques: 2 cmc; émulsion mère de tétragènes: 1 cmc.

On répartit ensuite en ampoules à la trompe et on chauffe à 58° durant une heure pendant deux jours consécutifs.

Après contrôle du vaccin par ensemencement du contenu d'une ampoule témoin, l'injection peut être faite au malade à raison de 1 cme tous les deux jours.

Dans l'exemple cité, chaque centimètre cube renferme donc: staphylocoques: 350 millions; streptocoques: 100 millions; tétragènes: 50 millions.

3° Enfin les auto-vaccins qui nous paraissent atteindre le mieux le but que nous nous proposons : reproduire d'une façon aussi exacte que possible l'image de la flore bactérienne contenue dans l'expectoration des malades. M. le professeur Minet, ayant d'abord songé à utiliser ces derniers, leur a cependant préféré les vaccins adaptés; la préparation des auto-vaccins lui paraissait peu pratique en raison de l'inégale rapidité de développement des germes contenus dans les crachats.

Au Laboratoire municipal de Cannes que dirige M. Abry nous nous en sommes tenus constamment aux auto-vaccins dont la préparation a été basée sur la technique suivante qui est celle même de Wright, à quelques modifications près.

Isolement des germes. — L'isolement des germes est pratiqué par ensemencement en boîte de Pétri d'une parcelle purulente prélevée dans des expectorations fraîchement recueillies dans un récipient stérile, après lavage de la bouche à l'eau bouillie.

Au préalable, il est nécessaire de faire un examen direct après coloration au Gram pour se rendre compte d'une façon approximative de l'orientation de la flore microbienne.

En général, il faut employer un vaccin mixte composé de la totalité des germes renfermés dans les crachats, car, dans la purée microbienne qui constitue la flore des

expectorations des chroniques, il est parfois bien difficile de faire un choix judicieux de l'espèce à injecter cause de l'infection (streptocoque hémolytique ou non, pneumocoque, pneumo-bacille, tétragène, staphylocoque, etc., etc.). D'une façon générale, les cultures sont l'image du premier examen microscopique.

Plusieurs milieux de culture peuvent être utilisés. En général, on emploie des milieux qui, d'emblée, peuvent permettre le développement rapide de tous les germes et en particulier des espèces pathogènes difficilement acclimatables sur milieux artificiels (streptocoque et pneumocoque). De bons résultats sont obtenus par la gélose au sang ou par la gélose foie.

Si les cultures initiales sont faites sur gélose sang, il est nécessaire de laver à plusieurs reprises les microbes recueillis par râclage pour éviter l'introduction dans l'organisme d'albumines étrangères.

Préparation du vaccin. — Le produit de râclage des colonies ayant poussé sur milieu électif, est émulsionné dans de l'eau physiologique de façon à obtenir une émulsion homogène très opaque.

Il est nécessaire de procéder alors à la stérilisation des émulsions mères. Pour cela on utilise le chauffage discontinu à une température de 56°.

Après trois chauffages successifs, on éprouve la stérilité en ensemençant largement un tube de bouillon foie de cheval que l'on place 24 heures à l'étuve à 37°.

Si, après ce temps, le milieu est resté clair, c'est que la stérilisation était suffisante.

Titration des vaccins. — Il est nécessaire d'introduire les vaccins dans l'organisme dans des proportions telles que,

celui-ci réagissant de façon sensible, il puisse donner naissance aux anti-corps de défense.

Un titrage s'impose donc. Voici la façon de le pratiquer: on détermine le titre en globules rouges d'un sang déterminé (hématimètre de Hayem).

Supposons que la numération fournisse le chiffre de 5 millions d'hématies par millimètre cube. On mélange alors avec des pipettes calibrées, partie égale de dilution sanguine et partie égale de dilution microbienne au même taux et on numère les globules rouges et les microbes rencontrés dans les carrés de la cellule hématimétrique.

Un simple calcul indique la quantité de microbes par centimètre cube.

Méthode de vaccination. — Les doses à injecter sont excessivement variables suivant les individus, tel réagit avec des doses très faibles, tel autre ne paraît pas influencé par l'injection de 250 millions. En général, il est prudent à la première injection de tâter la susceptibilité du sujet par injection d'un dixième de centimètre cube d'une émulsion à 1.000 millions par mmc. Les réactions accusées dirigent le traitement. La première dose bien supportée autorise à injecter 250, puis 500, puis mille millions de microbes.

Les injections seront faites par la voie sous-cutanée de préférence dans la région deltoïdienne à des intervalles de 3 à 5 jours environ. En principe, on doit attendre pour pratiquer une nouvelle injection que toute réaction générale, céphalée, fièvre, courbature ait disparu.

Quant au nombre d'injections à pratiquer, aucune indication ne peut être donnée à ce sujet, mais on doit continuer la vaccination (en espaçant de plus en plus les injections) aussi longtemps que les signes cliniques ne permettent pas de conclure à une guérison complète.

Il nous paraît nécessaire maintenant de rapporter quelques observations. Et tout d'abord nous reproduirons deux observations personnelles, observations tout à fait probantes au point de vue résultats, nous négligerons d'en relater une troisième dans laquelle on ne put noter qu'une très légère amélioration.

OBSERVATION PREMIÈRE

R. C..., âgé de 36 ans, entre à l'hôpital le 15 février 1921, pour bronchite chronique. Le malade se plaint d'une toux opiniâtre, suivie d'expectoration durant depuis de longs mois avec des périodes de rémission et des périodes d'exacerbation. D'autre part, il accuse quelques troubles dyspeptiques; il n'a jamais eu d'hémoptysie, l'état général est assez bien conservé. Pas d'antécédents tuberculeux, mais des bronchites à répétition depuis l'âge de 22 ans. A pu cependant faire son devoir sur le front où il est resté deux ans en première ligne.

A l'inspection du malade, rien d'anormal, si ce n'est un thorax assez étroit et un facies atteint d'un certain degré de dystrophie. Les narines sont étroites et respirent mal, la voûte palatine est très nettement ogivale, le vestibule pharyngien, très étroit; le malade dort avec la bouche ouverte.

A l'auscultation, signes de bronchite généralisée; sibilants, ronchus, respiration soufflante au niveau du hile à gauche. Il existe peut-être un léger degré d'emphysème, la sonorité des sommets paraît sensiblement exagérée à la percussion, cependant l'ampliation thoracique se fait aussi bien que possible, étant donné l'arrêt de développement sus-mentionné. Il n'existe pas de dyspnée, sauf en période aiguë; l'expectoration est muco-purulente, aérée et assez abondante. La température est de 38°2. Nous prescrivons des révulsifs, alternativement, ventouses sèches et cataplasmes sinapisés; à l'intérieur, nous administrons la terpine associée au benzoate de soude et nous attendons. Le surlen-

demain la fièvre est tombée, le malade se sent mieux, cependant il crache encore beaucoup et les signes stéthoscopiques sont peu modifiés.

Nous faisons faire un examen bactériologique de son expectoration.

Examen négatif en bacilles de Koch, mais nous révélant une flore microbienne d'une richesse inouïe.

Nombreux streptocoques, tétragènes et quelques pneumocoques.

Au bout de quinze jours, le malade se sentant mieux, demande à quitter l'hôpital. Débardeur sur le port, il reprend son travail. Trois semaines ne s'étaient pas écoulées que nous voyons revenir notre homme.

Il présente cette fois une température assez élevée (température vespérale, 39°4) ; il est en proie à une dyspnée assez importante et présente une expectoration hémoptoïque.

A la percussion, submatité à droite et en arrière sur une étendue peu considérable. A l'auscultation, nombreux râles sibilants et ronflants ; à droite, correspondant à la zone de submatité, se trouve un petit foyer de broncho-pneumonie.

Le traitement d'usage est appliqué, deux jours après apparaît un nouveau foyer de sous-crépitan à gauche, puis en quelques jours ces symptômes plus alarmants disparaissent, laissant subsister seulement les signes habituels de la bronchite chronique qui, eux, paraissent irréductibles.

Nous laissons écouler encore une quinzaine de jours, puis faisant à nouveau un examen bactériologique des crachats et y constatant toujours les mêmes associations bactériennes, nous essayons un traitement par la vaccinothérapie.

Les crachats sont recueillis aseptiquement dans un flacon stérile, après lavage de la bouche. Un auto-vaccin est préparé. Huit jours après, c'est-à-dire le 22 avril, nous pratiquons une première injection de 1 centimètre cube de vaccin contenant 100 millions de germes. Le soir, réaction thermique assez importante (38°4), le malade accuse de la céphalée, un état légèrement nauséux, et le lendemain une douleur marquée dans l'épaule. •

Au troisième jour, tous ces accidents ont disparu.

La deuxième injection a lieu le 28 avril; le soir, mêmes réactions du même ordre que lors de la première piqûre, mais beaucoup plus vives; le malade est abattu, température 38°8; quelques vomissements apparaissent.

A la suite de cette deuxième injection, le malade a ressenti, pendant quatre à cinq jours, une courbature généralisée, mais déjà les effets curatifs se font sentir. La toux diminue de fréquence, l'expectoration devenue beaucoup plus fluide a tendance à se tarir et nous n'hésitons pas à pratiquer une troisième injection qui fut suivie, cette fois, de réactions beaucoup moins intenses. Après une série de huit injections, le malade est tellement amélioré que nous arrêtons le traitement.

La toux a complètement cessé dans la journée, le matin, seulement, au réveil, le malade expectore quatre ou cinq crachats. A l'auscultation les signes de bronchite ont disparu, on perçoit encore seulement de temps à autre, quelques sibilances discrètes. A ce moment, l'examen des crachats nous donne le résultat suivant:

Crachats muqueux et aérés. Eléments histologiques peu nombreux; quelques rares amas de staphylocoques et de tétragènes qu'on trouve au nombre de deux ou trois dans une préparation.

Le malade quitte notre service dans le courant de juin, très satisfait du résultat obtenu. Depuis, la guérison se maintient; nous avons eu l'occasion de revoir notre débiteur au début de novembre, malgré les froids très vifs commençants, il ne s'est pas encore enrhumé, lui qui, disait-il, « n'attendait pas de sécher un rhume pour en attraper un autre »).

OBSERVATION II

D. J..., âgé de 57 ans, hospitalisé à l'Hôpital civil de Cannes depuis dix-huit mois. Cet homme, jardinier de son métier, présente depuis quinze ans, une bronchite chronique avec emphyseme intense. Thorax globuleux, caractéristique, avec voussure des espaces intercostaux supérieurs, effacement des creux sus et sous-claviculaires. A l'auscultation, l'inspiration est humée, l'expiration prolongée, on note de nombreux râles sibilants et ronflants disséminés dans toute la poitrine sur toute la hauteur des deux poumons. L'expectoration est muco-purulente, aérée, très abondante.

L'examen bactériologique révèle:

Quelques cellules bucco-pharyngées, pas de cellules alvéolaires, flore microbienne variée; prédominance de streptocoques, staphylocoques et tétragènes; on trouve aussi du micrococcus catharalis.

Le retentissement sur le cœur est déjà important; dilatation marquée du cœur droit, avec déviation et abaissement de la pointe qui bat dans le septième espace intercostal en dehors de la ligne mamelonnaire. Cet homme, qui n'a jamais encore présenté d'œdèmes périphériques est cependant un hyposystolique, ses lèvres sont fortement cyanosées, le facies est celui d'un cardiaque. Il présente fréquemment des attaques de dyspnée formidable, survenant à toute occasion, de jour aussi bien que de nuit et coïncidant avec une aggravation des symptômes objectifs. Au cours de ces crises, le malade assis sur son lit, a peine à répondre aux questions qui lui sont posées, son thorax paraît immobilisé, contracturé, il y a là un état asthmatiforme conditionné par son emphyseme et sa bronchite chronique. Ces crises, dont la durée est très variable, cèdent habituellement à une médication symptomatique; la morphine s'étant montrée constamment d'une efficacité certaine.

Cependant l'état général est assez bon, le cœur est soutenu par les toni-cardiaques habituels.

Du 15 février au 25 mars, le malade traverse une période relativement calme. Puis, brusquement, aggravation de tous les symptômes; les crises dyspnéiques se répètent fréquemment, le malade n'a plus aucun repos, les nuits sont très agitées, le cœur se laisse forcer. La morphine reprend tous ses droits, mais très vite l'accoutumance se produit et le danger devient grand de voir notre patient se transformer en morphinomane. A ce moment-là nous essayons une nouvelle médication, basée sur des théories nouvelles et sur l'action spécifique exercée par les extraits surrénaux sur les terminaisons du grand sympathique. Nous avons recours à une forme spécialisée: le sérum de Heckel et nous pratiquons une première injection de 5 centimètres cubes. Quarante-cinq minutes après environ, le malade éprouve un soulagement considérable, la respiration devient plus ample, plus régulière; l'élément spasmodique surajouté disparaît, mais pour reparaître aussi intense le lendemain; cependant, le malade, reconnaissant que les effets obtenus sont supérieurs à ceux que l'on obtient au moyen de la morphine, nous réclame dès le lendemain une seconde piqure. Après cinq ou six injections, le calme revient et nous suspendons la médication.

Nous devons y revenir au bout de peu de jours. Il faut recommencer le sérum de Heckel et atteindre parfois des doses quotidiennes de 10 centimètres cubes.

Il semble qu'il y ait encore ici une sorte d'accoutumance, les doses initiales se montrant insuffisantes et leurs effets d'une durée beaucoup plus courte.

Nous avons contamment joint à cette médication, en quelque sorte héroïque, une autre médication plus anodine et nous avons tour à tour administré toutes les drogues usitées dans le traitement de l'emphysème et de ses complications: iodures, arsenicaux, antispasmodiques, résines et balsamiques destinés à modifier les muqueuses bronchique et alvéolaire. Nous avons pallié aux symptômes les plus pénibles, mais nous n'avons jamais obtenu un résultat de quelque stabilité.

C'est alors que cherchant une thérapeutique vraiment spécifique et suivant en cela les idées modernes touchant les vaccins, nous avons voulu essayer sur notre malade la vaccinothérapie.

Théoriquement, nous devons chercher à modifier et faire disparaître, s'il est possible, la flore microbienne variée qui entretient dans l'intimité du parenchyme pulmonaire une inflammation constante, origine de tous les accidents notés.

Evidemment, nous n'agissons ainsi que sur l'élément bronchite chronique et une grave objection peut nous être faite de négliger l'élément emphysème tout aussi important, sinon davantage. Nous reconnaissons le bien fondé de cette objection et cependant, dans le cas présent, l'emphysème reconnaissant comme origine la bronchite chronique, c'est celle-ci que nous allons combattre tout d'abord, quitte à employer ensuite contre l'emphysème, lésion en quelque sorte mécanique, des agents mécaniques eux aussi, tels que la gymnastique respiratoire, ou l'inspiration dans l'air comprimé suivie d'expiration dans l'air raréfié; le traitement chirurgical lui-même, par résection pluricostale a été conseillé. Tout cela nous paraît avoir une importance secondaire, la bronchite chronique étant ici le facteur essentiel qui a forcé tout d'abord l'alvéole pulmonaire.

Nous avons demandé un nouvel examen bactériologique des crachats de notre malade, dont voici le résultat:

Crachats muco-purulents jaune verdâtre sans odeur particulière. Eléments histologiques assez altérés, constitués par de nombreux lymphocytes et quelques polynucléaires contenus dans du mucus hyalin. Pas d'autres éléments cellulaires. Flore microbienne très abondante. Très nombreuses chaînettes de streptocoques, staphylocoques et cocci en amas ne prenant pas le Gram (micro-cocci-catharralis). La coloration au bleu de Cépède ne montre aucun bacille alcool et acido résistant (Koch).

Nous devons remarquer l'absence de bacilles de Koch, absence qui avait été déjà notée au cours d'un premier examen fait à l'entrée de D. J... dans le service. Nous sommes donc en présence d'une infection à germes banaux, multiples, et dont l'associa-

tion est précisément un élément de résistance à toutes les thérapeutiques jusqu'alors usitées.

Le 16 avril, nous faisons à notre malade, dans la fosse sous-épineuse, une première injection sous-cutanée de 100 millions de germes en émulsion dans 1 centimètre cube de sérum physiologique. Le soir, on note une légère élévation thermique ($38^{\circ}2$) ; le malade sent sa dyspnée s'accroître assez rapidement, elle devient assez intense dans la nuit pour motiver une injection de sérum de Heckel. Le lendemain, léger endolorissement au niveau de l'épaule, pas la plus petite rougeur au point d'inoculation.

Quatre jours après, nouvelle dose de vaccin, nous injectons cette fois-ci 250 millions de germes. réaction à peu près identique à la première.

Avec la troisième dose, nous paraissions obtenir un résultat, le malade respire mieux, présente une expectoration beaucoup plus fluide. Les crises de dyspnée se sont peu à peu amendées, sans qu'il ait été fait usage d'aucun antispasmodique. Après huit injections, le malade est considérablement amélioré ; les crises de dyspnée ont complètement disparu, on ne note plus qu'une légère dyspnée d'effort dont le cœur peut être en partie responsable. La toux a diminué de fréquence, mais l'expectoration est toujours assez abondante. A l'examen bactériologique, on note :

Crachats muco-purulents, jaunâtres. Nombreux lymphocytes, quelques polynucléaires assez altérés. Eléments microbiens variés et assez abondants, prédominance de streptocoques et de staphylocoques.

A l'auscultation, il persiste encore quelques signes très nets de bronchite chronique.

Cependant, notre malade se sentant beaucoup mieux, demande à quitter l'hôpital ; nous faisons toutefois de grandes réserves au point de vue pronostic.

Et de fait, un mois et demi après, D. J... nous revient découragé, ses crises de dyspnée ont reparu depuis sept à huit jours ; les nuits surtout sont pénibles.

Température vespérale, 38° . A l'auscultation, on entend une pluie de gros râles étendus à toute la hauteur des deux poumons,

un épisode aigu est venu se greffer sur un état chronique. L'expectoration, franchement purulente, est très abondante; nous arrivons à la modérer en peu de jours par l'application de révulsifs répétés et l'administration du sirop de Desessartz.

L'examen bactériologique pratiqué est peu différent du dernier.

Nous faisons préparer un second auto-vaccin dont nous injectons encore des doses progressivement croissantes; nous faisons une nouvelle série de huit injections. Les réactions générales sont, semble-t-il un peu plus intenses que les premières. La dyspnée notamment est accrue dans de très fortes proportions après chaque injection, mais ces recrudescences sont de courte durée. Nous voyons l'expectoration se transformer peu à peu, devenir mucopurulente, puis seulement muqueuse, presque incessante au début, elle n'a plus lieu qu'à de longs intervalles. Parallèlement, nous voyons les signes stéthoscopiques s'amender si bien qu'après un mois et demi de traitement, notre malade est sur pied. L'emphysème seul persiste, se traduisant par la voussure qu'il imprime aux creux sus et sous-claviculaires et par ses modifications caractéristiques du rythme respiratoire: inspiration humée, expiration prolongée.

Nous faisons pratiquer encore un nouvel examen microscopique des crachats, qui nous donne:

Expectoration muqueuse, très aérée, quelques éléments histologiques en fort petit nombre et très altérés; quelques rares chaînettes de streptocoques, pas d'autres germes, seuls quelques saprophytes d'origine pharyngée probable.

Notre malade est-il guéri? Il ne peut être assurément question d'une guérison anatomique, les lésions de l'emphysème étant difficilement, pour ne pas dire jamais, curables; mais nous avons guéri la bronchite chronique; nous avons tari ces sécrétions pathologiques si abondantes qu'aucun traitement n'avait pu en venir à bout; nous avons supprimé une flore bactérienne très abondante;

nous parlerons, si l'on nous le permet, d'une guérison bactériologique.

Notre malade a quitté l'hôpital depuis quatre mois, nous l'avons revu depuis, assez souvent, le résultat obtenu à sa sortie ne s'est pas modifié. Des conclusions touchant ce cas paraîtront peut-être un peu prématurées, étant donné que nous observâmes une formidable rechute un mois et demi après le premier exitus de l'hôpital; cependant nous avons ici quelque chose de changé : c'est l'expectoration; les germes pathogènes ont presque complètement disparu des crachats et de plus larges espérances nous paraissent permises quant au maintien des résultats obtenus.

Nous rapporterons maintenant une observation de M. le professeur Jean Minet qui nous paraît tout à fait typique :

OBSERVATION III

M. D... (Ildefonse), 38 ans, habitant Hénin-Liétard, vient me consulter le 20 décembre 1920. Depuis longtemps (il ne peut préciser au juste) il est facilement oppressé à l'effort, et prend des bronchites tous les hivers. Il y a un an qu'il n'a pas cessé de tousser nuit et jour. Sa toux s'accompagne d'une expectoration muqueuse, abondante surtout le matin; il n'y a jamais eu de sang dans les crachats. Pas de fièvre, état général assez satisfaisant. Léger amaigrissement.

J'ajoute que M. le docteur Decousser, qui le soigne, a épuisé la plupart des ressources de la thérapeutique externe et interne.

Déshabillé, le malade présente un thorax typique d'emphysémateux, soudé et respirant en bloc. La percussion et l'auscultation confirment ce diagnostic de première vue, et mettent en évidence des zones étendues d'inspiration humée et d'expiration

prolongée. En outre, les deux bases sont encombrées de sous crépitants moyens et fins, et des sibilants, joints à des ronchus, font à travers toute la poitrine un bruit de tempête.

Le cœur, gros, offre un premier bruit parfois dédoublé à la pointe. Celle-ci bat dans le sixième espace.

L'exploration des autres organes ne révèle aucune particularité.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

L'analyse des crachats donne :

Leucocytes assez nombreux. Rares cellules bronchiques. Pas de cellules pulmonaires.

Staphylocoques : 40 pour 100.

Streptocoques : 50 pour 100.

Tétragènes : 10 pour 100.

Pas d'autres formes microbiennes.

Un vaccin est préparé selon les indications déjà données. Le malade en reçoit dix injections à deux jours de distance ; la tolérance locale est bonne malgré une petite réaction inflammatoire passagère.

Je revois M. D... le 8 janvier 1921. Pendant cette période, en plus des injections de vaccin, il a continué à prendre tantôt de la terpine tantôt de l'ichthyol, tantôt de l'acétate d'ammoniaque, comme il le faisait auparavant. Il tousse beaucoup moins et ne crache quasi plus. La dyspnée d'effort est incomparablement moins marquée : obligé de s'asseoir après avoir monté lentement mon escalier, le 20 novembre, il le gravit cette fois avec facilité et s'avance vers moi souriant en me disant : « Je crois que je suis guéri ».

A l'auscultation, l'amélioration est considérable. Les râles ont tout à fait disparu. Plus de sibilants, plus de ronchus, plus de congestion des bases. Je trouve seulement quelques frottements sous l'aisselle gauche. Les signes d'emphysème ancien ont nettement diminué d'intensité. Le dédoublement du premier bruit cardiaque a disparu.

En avril, la guérison se maintient. Le petit foyer de frottements a disparu.

La statistique suivante, donnée par Rogers de Calcutta nous paraît non moins probante: traitant 40 asthmatiques invétérés vivant sous le climat chaud et humide du bas Bengale, par des auto-vaccins streptocoeciques, il a noté chez 15 p. 100 un résultat négatif, chez 32 une amélioration très nette, suivie cependant de rechutes, enfin, chez 52 p. 100, la guérison qui se maintient depuis un temps variant de 9 mois à 4 ans (1).

M. Minet a obtenu dans le traitement de l'asthme, 80 pour 100 de guérisons.

(1) *Presse Médicale*, 7 septembre 1921.

CONCLUSIONS

Nous voici donc en présence d'une nouvelle thérapeutique. Comment agit-elle? Question difficile à résoudre.

Pour les uns, il s'agit non pas de bactériothérapie, mais de protéinothérapie; ces vaccins injectés agissent par leurs protéines seulement, ce qui paraît très plausible, au moins en ce qui concerne le traitement de l'asthme, puisqu'aussi bien nous connaissons assez mal la nature de cette affection et que, dans certains cas d'asthme dit essentiels, on a obtenu la guérison par un simple traitement antianaphylactique (1).

Mais contre cette conception de protéinothérapie, nous opposerons un argument qui a bien sa valeur, à savoir que si on opère la lyse des corps bactériens, on n'obtient plus les mêmes résultats curatifs, malgré la présence des mêmes protéines. L'élément figuré lui-même paraît être nécessaire au moins dans certains cas.

(1) Nous rappellerons à ce sujet un article de MM. Pasteur-Vallery-Radot, J. Haguenau et A. Watelet, paru dans la *Presse Médicale* du 24-9-21 Il s'agit d'une malade présentant alternativement des crises d'hydrorrhée nasale et des crises d'asthme typiques; on notait immédiatement après un repas d'albumines, une crise hémoclasique typique avec leucocémie remarquable. Le traitement antianaphylactique fut appliqué, c'est-à-dire absorption une heure avant le repas d'un cachet de peptones, et peu à peu les accidents anaphylactiques disparaissaient, aussi bien asthme qu'hydrorrhée nasale.

— Widal, Lemaoyez, Abramî, Brissaud, Joltrain. Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme: la crise hémoclasique initiale. *P. M.*, 11-7-14.

Quelles sont ses indications?

Ce seront toutes les affections pulmonaires chroniques en se rappelant bien toutefois qu'on guérira mieux un simple bronchitique chronique qu'un emphysémateux, et celui-ci mieux encore qu'un asthmatique emphysémateux. Les sujets jeunes, d'après nos trois observations, paraissent aussi être plus favorablement influencés que les sujets plus âgés, soit parce que leurs moyens de défense sont encore plus nombreux, soit plus simplement parce que leur affection est plus récente. Ainsi que nous le faisons remarquer plus haut, il serait peut-être exagéré de demander à un vaccin la réfection et la remise à neuf des alvéoles distendus et fibreux d'un vieil emphysémateux.

M. le professeur Minet a traité avec succès d'anciens gazés, il semble qu'il y ait là une nouvelle indication des plus intéressantes.

Nous ne nous attarderons pas sur le chapitre des contre-indications; en pratique il n'y en a pas. Nous avons traité par la vaccinothérapie notre deuxième sujet dont la dilatation et l'insuffisance cardiaques étaient déjà marquées. La seule contre-indication se tirera peut-être de l'état du rein qui se trouve plus ou moins adultéré et même dans un cas semblable on pourrait essayer le traitement en débutant par des doses faibles 250 millions ou même 100 millions de germes, de façon à tâter la susceptibilité du sujet.

Les doses à injecter sont variables: M. Minet emploie des ampoules contenant 500 millions de germes par centimètre cube et il injecte un centimètre cube tous les deux jours.

Nous-même avons toujours débuté par des doses de 100 millions de germes par centimètre cube, afin de tâter la susceptibilité du sujet, nous augmentons ensuite progres-

sivement pour arriver aux doses de 500 millions que nous n'avons jamais dépassées.

Nous faisons une première série de huit injections que nous renouvelons une seconde fois s'il en est besoin (observ. II) et même une troisième. Il est bon en cas d'insuccès apparent de maintenir longtemps les malades sous l'influence de ces vaccins.

A quelle forme de vaccin nous arrêterons-nous? Stock-vaccin, vaccin adapté ou auto-vaccin. Rejetant d'emblée le stock-vaccin à cause de son impersonnalité même, nous nous adresserons de préférence à l'auto-vaccin parce que seul, il nous paraît représenter la flore microbienne de l'arbre pulmonaire quantitativement et surtout qualitativement. Quand il s'agit de germes tels que le streptocoque, le staphylocoque ou le tétragène, dont il existe de nombreuses races, il n'est pas indifférent semble-t-il de s'adresser à la variété même qui est en jeu.

En résumé, dans les affections pulmonaires chroniques dont la ténacité a fait le désespoir de tous les malades et de nombreux praticiens, il nous semble qu'il est rationnel d'essayer un nouveau traitement dont les excellents résultats sont nombreux et dont l'innocuité est du moins affirmée par tous.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:
*La vaccinothérapie dans les affections
pulmonaires chroniques* par M. Charles
Poux.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 11 décembre 1921.

Le Professeur,
LISBONNE.

Vu :

Montpellier, le 11 décembre 1921.

Le Doyen,
E. DERRIEN.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 11 décembre 1921.

Le Recteur,
Jules COULET.

